



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Glukokortikoider till kaniner

- Varför inte?

Sofia Sandström

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:73

Glukokortikoider till kaniner – Varför inte?

Glucocorticoids for rabbits – Why not?

Sofia Sandström

Handledare: Lena Olsén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:73

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: kanin, glukokortikoider, biverkningar

Key words: rabbit, glucocorticoids, adverse effects

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLL

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Allmänt om kaninhållning	3
Glukokortikoidernas verkningsmekanism	4
Glukokortikoider hos steroidkänsliga arter.....	4
Olika typer av glukokortikoider och doseringsprotokoll	5
Möjliga användningsområden.....	6
Encephalitozoon Cuniculi	6
Chock	7
Immunosuppression	7
Negativa effekter.....	7
Immunosuppression	7
Levertoxicitet	8
Död.....	9
Rasskillnader.....	9
Diskussion.....	9
Immunosuppression	9
Levertoxicitet	10
Skillnad mellan försökskaniner och sällskapskaniner	11
Kan användning vara motiverad?	12
Litteraturförteckning	12

SAMMANFATTNING

Kaniner är det tredje vanligaste sällskapsdjuret i Sverige. Trots det utgör de en mycket liten del av veterinärutbildningen och det är upp till veterinären själv att tillägna sig kunskap om kaniner. Glukokortikoider är välanvända inom veterinärmedicin men kaninintresserade veterinärer är mycket restriktiva med att använda dem till kaniner. Syftet med arbetet är att undersöka varför med frågeställningarna: Vilka är de viktigaste negativa bieffekterna av glukokortikoidanvändning hos kaniner? Finns det tänkbara användningsområden där nyttan överväger risken?

Kaniner kan hållas på många olika sätt. De flesta sällskapskaniner fodras med hö och får möjlighet att motionera regelbundet. Försökskaniner hålls oftast ensamma i burar och fodras med kommersiell kaninpellets.

Glukokortikoider verkar på många platser i kroppen både direkt på cellen och genom att förändra genuttrycket. De påverkar metabolismen och leder bland annat till frisättning av fett i blodet men verkar också immunosuppressivt och antiinflammatoriskt. Kaninen är en steroidkänslig art vilket innebär att den påverkas kraftigt av glukokortikoidbehandling.

Det finns inga registrerade glukokortikoidpreparat för kaniner i Sverige och därför inga registrerade doser. Dosprotokollen varierar mycket i studierna som undersökts i uppsatsen. I litteraturen finns förslag till dosering, *off label*, för tre glukokortikoidpreparat; prednisolon, prednison och dexametason.

Immunosuppression kan utlösa latent encephalitozoonos med dödlig utgång. Ändå har glukokortikoider, med varierande resultat, använts för att behandla encephalitozoonos på kaniner. Ett annat möjligt användningsområde är behandling av chocktillstånd där glukokortikoiderna har visat sig vara livräddande. Immunosuppression kan i vissa tillstånd vara önskvärt och då är glukokortikoider ett möjligt behandlingsalternativ.

Många bieffekter kan ses vid behandling med glukokortikoider. De viktigaste som tas upp i uppsatsen är immunosuppression, levertoxicitet och död. Immunosuppressionen visar sig främst som en leukocytopeni orsakad av omdistribuering av leukocyter till benmärg, mjälte och annan lymfoid vävnad. Glukokortikoidbehandling leder också till thymus-, mjält- och lymfoid atrofi. Levern påverkas genom lipidos, vakuolisering, cellulär hypertrofi, glykogenupplagring och celldöd. Mortaliteten varierar men uppgår i vissa studier till 60% av behandlade kaniner. Risken för dödsfall tycks vara större när kaninen behandlas med flera upprepade doser jämfört med enstaka doser. I en studie sågs skillnad i respons och dödlighet beroende på vilken ras kaninerna tillhörde. New Zealand-kaniner var mindre känsliga och gav jämnare resultat än kaniner av andra raser.

Sammantaget ses att bieffekterna verkligen är allvarliga och glukokortikoiderna bör användas med försiktighet eller helst undvikas helt. De bedöms vara ett möjligt val som behandling av livshotande chocktillstånd när alternativet är döden och vid autoimmuna tillstånd där immunosuppression är önskad. Dock krävs noggrann övervakning av patienten och dosen bör anpassas till lägsta möjliga effektiva dos där behandlingsperioden blir så kort som möjligt.

SUMMARY

Only a very small fraction of the Swedish veterinary education involves rabbits even though rabbits are the third most common pet in Sweden. To gain knowledge about rabbits, Swedish veterinarians have to seek information by themselves. Glucocorticoids are among the most used drugs in veterinary medicine however, rabbit specialised veterinarians use them very restrictively for rabbits. This paper aims to explain why by answering these questions: Which are the most important adverse effects of glucocorticoids in rabbits? Are there cases where usage could be recommended?

Rabbit can be housed in many different ways. Most pet rabbits are fed hay and given possibility to exercise regularly. Laboratory rabbits are commonly held in solitary cages and fed commercial rabbit food.

Glucocorticoids work in many ways throughout the body. They act both directly on the cell and by changing the expression of the genes. They affect metabolism, leading to an increase of fat in the blood. They also induce immunosuppression and reduction of inflammation. Rabbits are a steroid sensitive species making them easily affected by glucocorticoids.

There are no registered glucocorticoid drugs or dosages for rabbits in Sweden. The used dosage protocols in the literature vary very much. An exotic animal formulary gives dosage protocols for three glucocorticoid drugs: dexamethasone, prednisolone and prednisone.

Glucocorticoids have been used to treat encephalitozoonosis in rabbits with uncertain outcome. Immunosuppression induced by glucocorticoids can cause a latent infection to reactivate with deadly outcome. Another possible usage is treatment of chock where glucocorticoids have shown to be lifesaving. In some cases, immunosuppression is desired making glucocorticoids a possible choice.

During treatment with glucocorticoids many adverse effects can be seen. The most important ones which are discussed in this paper are immunosuppression, liver toxicity and death. Immunosuppression is mostly seen as a leukocytopenia caused by a redistribution of leukocytes to bone marrow, spleen and other lymphatic tissues. Atrophy of thymus, spleen and lymphoid tissue is also present. Changes seen in the liver are lipidosis, vacuolisation, cellular hypertrophy deposit of glycogen, cell death and eventually liver failure. The death rate varies and in some studies reaches up to 60% of treated rabbits. The risk of death seems to be greater when the rabbits are treated multiple times compared with a high one-time dosage. Some diversity in response depending on the breed of the rabbit has been seen. In one study New Zealand rabbits appeared to be less sensitive and gave less varied results than rabbits of other breeds.

In conclusion it is obvious that the adverse effects of glucocorticoids indeed are serious. Glucocorticoids should be used with caution; however, it is best if they are not used at all. They may be a good option as a treatment against shock when the alternative is death. Other possible usage is autoimmune diseases when immunosuppression is wanted. The patient should always be closely monitored and the dosage protocol should be adjusted to the lowest effective dosage with as short period of treatment as possible.

INLEDNING

Glukokortikoider är en mycket välanvänd läkemedelsgrupp inom både human- och veterinärmedicin (Ferguson *et al.*, 2009). De är potenta antiinflammatoriska och immunosupprimerande läkemedel som verkar på många organsystem i hela kroppen. De har effekt både systemiskt och på cellnivå där de kan ändra genuttrycket lika väl som verka direkt på cellens funktioner (Rang *et al.*, 2016).

Glukokortikoiderna är mycket bra på att undertrycka symtom och används bland annat för att förbättra allmäntillståndet och ge kroppen större chans att läka (Ferguson *et al.*, 2009). De kan också användas när målet är att hämma immunförsvaret vid till exempel allergi eller autoimmuna tillstånd. (Varga, 2014). Bieffekterna är många på grund av att glukokortikoiderna påverkar både immunförsvaret och metabolismen i hela kroppen. Allvarliga bieffekter på människa förekommer dock främst vid höga doser eller långvarig behandling (Rang *et al.*, 2016).

Kaniner är det tredje vanligaste sällskapsdjuret i Sverige (Agria, 2013). Trots det utgör kaniner en mycket liten del av veterinärutbildningen och djupa kunskaper inom djurslaget kräver att veterinären aktivt intresserar sig för kaniner. Det finns dessutom endast ett fåtal läkemedel, varav inga glukokortikoidpreparat, registrerade för kanin vilket gör att kaniner ofta behandlas *off label* enligt kaskadprincipen (Läkemedelsindustriföreningens Service AB, LIF, 2016; SJVFS 2015:32). Kaniner tillhör familjen lagomorfer och skiljer sig från andra tamdjur både i fysiologi och anatomi vilket medför att det inte alltid är enkelt att extrapolera behandlingsmetoder direkt från andra djurslag till kaniner.

Min upplevelse är att en del veterinärer använder glukokortikoider på samma sätt till kaniner som till andra djur medan veterinärer som arbetar mycket med kaniner är mycket restriktiva med glukokortikoider till djurslaget och bara använder dem i absoluta nödfall. Syftet med arbetet är att undersöka varför. Frågeställningarna är: Vilka är de viktigaste negativa bieffekterna av glukokortikoidanvändning till kaniner? Finns det tänkbara användningsområden där nyttan överväger risken?

MATERIAL OCH METODER

Arbetet är en litteraturstudie och information har i första hand inhämtats genom sökning i bibliotekets söktjänst primo och databaserna Web of Science och Pubmed. Vid sökning har sökorden: rabbit AND (glucocorticoid* OR corticosteroid* OR steroid*) AND (treatment OR toxic OR effect* OR liver* OR hepatic OR immunosuppression) använts. Dessutom har refererade artiklar i relevanta artiklar hittade vid sökning och referenser från boken *Textbook of Rabbit Medicine* av Molly Varga (2014) använts.

LITTERATURÖVERSIKT

Allmänt om kaninhållning

Sällskapskaniner hålls på många olika sätt och foderstatens utformning varierar. I en studie svarade 1254 kaninägare i Storbritannien på frågan vad de gav sina kaniner att äta. 95,7% gav sina kaniner rotsaker och 98,3% fodrade med hö. 74,1% av kaninägarna gav kaninpellets dagligen och drygt 30% gav kaninmüsli. 17,4% gav aldrig kaninerna pellets jämfört med 60%

för kaninmüsli. Samma undersökning visade att burhållning är vanligt men att de flesta kaninerna gavs möjlighet att motionera och röra på sig. 59,1% av kaninerna i undersökningen bodde främst i bur och 29,9% av kaninerna var så kallade "house rabbits" även om 80% av dem ändå hade en bur. Endast 5,5% hade ingen bur alls. Knappt 60% levde främst utomhus medan resten hölls inomhus, i skjul eller garage alternativt varierade levnadsmiljö mellan årstider. Medianen på burstorlek var 1,8 m². Nästan alla kaniner (97,2%) hade mer eller mindre tillgång till någon form av motionsyta och 59% av ägarna lät kaninen springa fritt i huset. (Rooney *et al.*, 2014).

Hö och gräs rekommenderas att vara basen i sällskapskaninens kost med en eventuell kraftfodergiva på ungefär 1 tsk/kg kanin (Veterinären.nu, 2016).

Försökskaniner hålls i flera av de studier som berörs i arbetet ensamma i burar. (Pratt *et al.*, 1999; Tennant *et al.*, 1981; Bonomi *et al.*, 1978). I flera av studierna specificeras inte djurhållningen närmare än att kaninerna hålls under kontrollerade standardförhållanden. (Jeklova *et al.*, 2008; Miyanishi *et al.*, 2005; Borgmann *et al.*, 1976). En studie håller kaninerna två och två men fortfarande i bur (Lorenzetti, 1970). Inte i något av ovan nämnda försök gavs kaninerna hö att äta utan det som serveras är kommersiellt kaninfoder i fri eller begränsad mängd. Ingen av studierna säger något om huruvida kaninerna fick möjlighet att motionera.

Glukokortikoidernas verkningsmekanism

Glukokortikoider tillhör gruppen kortikosteroider som i sin tur är en typ av steroider. Eftersom glukokortikoiderna verkar på olika sätt i olika vävnader har de många olika verkningsmekanismer i olika delar av kroppen. Verkningsmekanismerna delas upp i metaboliska och regulatoriska. De metaboliska innefattar att inducera ökad glukoneogenes med minskat upptag av glukos och mobilisering av fett i kroppen. De regulatoriska mekanismerna är många, bland annat har de stor effekt på inflammation och immunsystem (Rang *et al.*, 2016).

På cellnivå kan glukokortikoiderna ta flera olika vägar efter att ha bundit in till glukokortikoidreceptorn. De kan verka direkt i cytosolen och ge effekt inom några minuter. Ett exempel på det är release av annexin-1 som har stor effekt på lymfocytmigration och anti-inflammatoriska mekanismer. Glukokortikoiderna kan också ta sig in i kärnan och upp- eller nedreglera transkriptionen av vissa gener. Resultatet blir bland annat en minskad produktion av adhesionsfaktorer, Immunoglobulin G, proinflammatoriska cytokiner såsom interleukiner och TNF-alfa. Det ses också en ökad produktion och utsläpp av anti-inflammatoriska cytokiner såsom IL-10, IL-1ra och annexin-1 (Rang *et al.*, 2016).

Glukokortikoiderna är potenta antiinflammatoriska läkemedel med många och vitt spridda effekter. Allvarliga effekter på människa förekommer dock främst vid höga doser eller långvarig behandling (Rang *et al.*, 2016). Inom veterinärmedicin är glukokortikoiderna mycket vanliga (Ferguson *et al.*, 2009).

Glukokortikoider hos steroidkänsliga arter

Kaniner, råttor och möss räknas som steroidkänsliga arter till skillnad från människor, apor och marsvin (Claman, 1972). Lymfoida organ såsom mjälte, lymfknutor och thymus påverkas negativt med atrofi och celldöd (Borgmann *et al.*, 1976). Framförallt thymusceller är känsliga

och lyserar lätt av steroider. Musthymusceller som precis som kaninens thymusceller är steroidkänsliga lyseras vid en koncentration på 10^{-6} molar kortisol jämfört med mänskliga thymusceller som överlever koncentrationer 100 gånger högre än det (Claman *et al.*, 1971). Lymfknotor, så som peyerska plaque, kan försvinna helt beroende på dos och behandlingsperiodens längd (Borgmann *et al.*, 1976).

Tabell 1 Vilka glukokortikoid- eller andra steroidpreparat som använts i refererade studier

Studie	Preparat
Pratt <i>et al.</i> , 1999	betametason
Miyanishi <i>et al.</i> , 2005	prednisolon, metylprednisolon, triamcinolon
Jeklova <i>et al.</i> , 2008	dexametason
Harcourt-Brown and Holloway, 2003	betametason
Parsonnet <i>et al.</i> , 1987	prednisolon
Sieg <i>et al.</i> , 2012	dexametason
Bloemena <i>et al.</i> , 1990	prednisolon
Toft <i>et al.</i> , 1992	kortisol
Lorenzetti, 1970	dexametason, kortisol, betametason
Bonomi <i>et al.</i> , 1978	betametason
Tennant <i>et al.</i> , 1981	metyltestosteron, etinylestradiol
Borgman <i>et al.</i> , 1976	dexametason

Olika typer av glukokortikoider och doseringsprotokoll

Det finns inga glukokortikoidpreparat registrerade för kaniner i Sverige idag och därmed inga registrerade doseringsprotokoll (Läkemedelsindustriföreningens Service AB, LIF, 2016). Enligt kaskadprincipen får man dock behandla kaniner med glukokortikoider registrerade för andra djurslag (SJVFS 2015:32). Hernandez-Divers (2003) listar dosprotokoll för tre olika glukokortikoidpreparat: prednisolon, prednison och dexametason. För dexametason anges dosen 0,2-0,6 mg/kg subkutant (sc), intramuskulärt (im) eller intravenöst (iv) alternativt 0,5-2,0 mg/kg peroralt (po) eller sc som minskas q12h*3-14 dagar för en antiinflammatorisk effekt. Dosen 2 mg/kg anges för att behandla chocktillstånd. För prednisolon rekommenderas dosen 0,25-0,5 mg/kg po q12h*3 sen q24h*3 sen q48h som behandling mot vestibulärt syndrom. Prednison ges som antiinflammatoriskt och doseras 0,5-2,0 mg/kg po (Hernandez-Divers, 2003).

Prednison är en prodrug (innan det konverterats är det inaktivt) till prednisolon och har därför samma egenskaper som prednisolon efter att det konverterat. Dexametason har större affinitet

för glukokortikoidreceptorn och har en betydligt kraftigare antiinflammatorisk och immunosupprimerande effekt (Rang *et al.*, 2016).

I de studier som refereras till i arbetet används ofta någon eller några av dessa tre men även andra glukokortikoid- eller steroidpreparat används (tabell 1). Den använda dosen och behandlingstiden varierar mycket: allt från 0,2 mg/kg dexametason per dag i 10 dagar (Sieg *et al.*, 2012) till 25 mg/kg prednisolon som engångsdos (Miyanishi *et al.*, 2005). En studie jämförde fyra olika doser prednisolon: 1, 2, 4 eller 8 mg/kg i tre givor var sjätte timme för att undersöka den lägsta dosen som gav immunosuppression (Jeklova *et al.*, 2008). Ingen av studierna har undersökt om det finns ett doseringsintervall där effekt ses utan bieffekter som medför att risken överväger nyttan.

Möjliga användningsområden

Encephalitozoon Cuniculi

Man har använt glukokortikoider för att behandla encephalitozoonos på kaniner orsakad av parasiten *Encephalitozoon Cuniculi*. I en studie behandlas endast de individer med akuta neurologiska symtom med glukokortikoider (Harcourt-Brown & Holloway, 2003) men glukokortikoider kan även ingå i standardprotokoll tillsammans med antibiotika, antiparasitära medel eller både och (Kuenzel *et al.*, 2008). Glukokortikoiderna används i antiinflammatoriskt syfte eftersom typiska neurologiska symtom som vestibulärt syndrom och nystagmus tros bero på en inflammation i hjärnan till följd av att microsporidier av parasiten förökar sig och lyserar hjärnceller (Feaga, 1997).

En studie visade att dexametason iv 1 mg/kg eller 5 mg/kg x2 i tre dagar gav en signifikant minskning av nystagmus och vestibulärt syndrom på experimentellt unilateralt hemilabyrintektomerade kaniner. Symtomminskningen var dosberoende och efter att glukokortikoidbehandlingen avslutades sågs ingen försämring av symtomen (Yamanaka *et al.*, 1995). Behandling med 11 mg/kg prednisolon intramuskulärt, som enstaka dos eller upprepad efter 48h, har i ett antal fall tyckts ha god effekt. Det framgår dock inte hur många kaniner det handlar om, om kaninerna behandlades enbart med prednisolon eller om negativa biverkningar av behandlingen kunde ses (Feaga, 1997).

I en annan studie där dexametason gavs subkutant i dosen 0,2 mg/kg en gång per dag i 10 dagar kunde glukokortikoiderna inte visas ha effekt mot encephalitozoonos varken på överlevnad eller symtomminskning på kort eller på lång sikt. Alla kaniner behandlades med antibiotika och/eller antiparasitär behandling varav hälften behandlades med dexametason. Parametrar som undersöktes var minskning av neurologiska symtom efter 10 dagar och överlevnad efter 10 dagar och 1 år (Sieg *et al.*, 2012).

Fenbendazol är en bensimidazol som visat sig vara effektiv mot parasitsjukdomen (Suter *et al.*, 2001) och används nu som behandling mot encephalitozoonos på kaniner (Kuenzel *et al.*, 2008). En studie på råttor visar att dexametason sänker effektiviteten av fenbendazol (Duncombe *et al.*, 1977). Immunosuppression kan dessutom utlösa latent infektioner av *E. Cuniculi* med dödlig utgång (Horvarth *et al.*, 1999).

Chock

Prednisolon har använts experimentellt som behandling mot toxic shock syndrome (TSS) på kaniner och visat sig vara livräddande. TSS är en dödlig sjukdom orsakad av bakterietoxiner där den insjuknade försätts i ett chocktillstånd med hög feber, hypotension och organsvikt. Fyra kaniner inducerades experimentellt med TSS genom en konstant infusion av TSS toxin-1 som produceras av bakterien *Staphylococcus Aureus*. Fyra av fyra kaniner som samtidigt gavs en konstant infusion av motsvarande 1 mg/kg prednisolon per dag överlevde medan fyra av fyra kaniner i kontrollgruppen som gavs placebo istället för glukokortikoider dog (Parsonnet *et al.*, 1987).

Immunosuppression

Glukokortikoider kan användas kortvarigt mot allergi och autoimmuna tillstånd när immunosuppression är nödvändigt (Varga, 2014).

Negativa effekter

Immunosuppression

Glukokortikoidbehandling kan leda till kraftig leukocytopeni och därmed en kraftig immunosuppression hos kaniner (Jeklova *et al.*, 2008). Immunosuppressionen kan orsakas av lysering av leukocyter men troligen är den främsta orsaken en omfördelning av lymfocyter från blodet till annan vävnad (Bloemena *et al.*, 1990). I en studie såg man förutom en mycket signifikant lymfocytopeni under 7 dagar efter intramuskulär injektion av 1 mg/kg dexametason 3 gånger med 6 timmar mellanrum också en signifikant sänkning av antalet eosinofila granulocyter under tre dagar och basofila granulocyter under en dag. Ökades dosen till 2 mg/kg dexametason sågs även en monocytopeni under en dag efter injektion. Samtidigt skedde en signifikant ökning av neutrofila granulocyter i blodet under de 3 första dagarna efter injektion (Jeklova *et al.*, 2008). Förutom leukocytopeni ses atrofi av lymfoid vävnad i mjälte, lymfknotor och thymus vid glukokortikoidanvändning (Borgmann *et al.*, 1976).

Leukocyterna omfördelas till lymfatisk vävnad så som lymfknotor och peyerska plaque, mjälte och benmärg (Toft *et al.*, 1992; Bloemena *et al.*, 1990). Mekanismen bakom kan enligt en studie bero på ett mindre utträde av lymfocyter från lymfoida organ, mjälte och benmärg till blodet snarare än en större förflyttning av lymfocyter från blod till andra organ (Bloemena *et al.*, 1990). En studie såg att lymfocyterna främst ansamlas i mjälte och benmärg (Bloemena *et al.*, 1990) medan det i en annan studie sågs minskad ansamling av lymfocyter i mjälte och benmärg och ökad ansamling i lymfknotor (Toft *et al.*, 1992). Bloemena *et al.* (1990) infuserade kaniner med 2,5 mg prednisolon/kg under 24 timmar och injicerade märkta lymfocyter först efter 12 timmars prednisoloninfusion. Toft *et al.* (1992) injicerade kaniner med märkta lymfocyter för att först dagen efter behandla med 25 mg kortisol. Det undersöktes var lymfocyterna befann sig i kroppen strax innan kortisol injicerades och sedan igen 2, 4 och 7 timmar efter injektion. Bloemena *et al.* (1990) mätte försvinnandet av lymfocyter från blodet till dess att steady state uppnåts. Då avlivades djuren och organen undersöktes för att se var i kroppen lymfocyterna ansamlats.

Det har setts att en högre dos dexametason ger en kraftigare atrofi av mjälte och peyerska plaque än en lägre dos av samma preparat (Borgmann *et al.*, 1976). Det har också setts att en dos på 1

mg/kg dexametason inte gav monocytopeni medan en dos på 2 mg/kg gjorde det. Leukocytopenin förändrades däremot inte om dosen höjdes från 2 mg/kg till 8 mg/kg (Jeklova *et al.*, 2008).

Levertoxicitet

Förutom immunosuppression är levertoxicitet en dödlig biverkning av glukokortikoider. Förändringar som ses i levern hos kaniner behandlade med glukokortikoider är lipidosis, vakuolisering, cellulär hypertrofi och glykogenupplagring. (Borgmann *et al.*, 1976). Behandling med glukokortikoider ger en mobilisering av fettreserver som resulterar i en höjning av serumkolesterol, triglycerider och fria fettsyror i blodet (Miyanishi *et al.*, 2005). Kaniner utvecklar snabbt leverlipidos om fettbalansen i blodet rubbas (Meredith & Rayment, 2000). Ingen refererad studie har undersökt omfattningen av leverskador vid behandling kortare än 21 dagar.

Leverskadornas omfattning verkar vara dosberoende. Borgmann *et al.* (1976) behandlade kaniner med fyra olika doser (0,1 ml av 0,001, 0,01, 0,1 och 0,2%) av två olika dexametasonderivat topiskt på ögonen. Minst en kanin (antal nämns inte) dog under försöket och man kunde se att högre doser gav mer omfattande skador. Nekrotiska områden i levern sågs hos de kaniner som behandlats med de två högre doserna av det ena derivatet och de tre högre doserna av det andra derivatet. Vakuolisering, glykogenupplagring och cellulär hypertrofi sågs i alla behandlingsgrupper men kraftigast hos de kaniner som behandlats med de två högre doserna.

I en studie där kaninerna behandlades med steroidhormoner en längre tid och där dosen sakta höjdes sågs en signifikant ökning av gallsyror i blodet efter 8-11 veckor. Höjningen höll i sig under resten av studien som varade 20 veckor totalt. Mätningen av gallsyror och andra markörer gjordes första gången efter 2 veckor och upprepades 6 gånger under studiens gång. I samma studie dog 6 av 12 kaniner behandlade med steroiden etinylestradiol inom 8 veckor efter försökets start varav 5 kaniner dog inom 6 veckor. Dödsfallen föregicks av anorexi som inträdde under de två första veckorna av studien. Under de första 8 veckorna åt de behandlade kaninerna mindre än hälften så mycket som kaninerna i den obehandlade kontrollgruppen. De som överlevde började därefter äta normalt. De döda kaninerna obducerades och hade signifikant förstörade och fettiga leverar. Tre av dem hade magsår, gastrit eller både och tillsammans med trichobezoarer i magsäcken (Tennant *et al.*, 1981). Steroidhormoner är släktingar till glukokortikoiderna (Rang *et al.*, 2016).

Hos de kaniner som överlevde de första 8 veckorna och avlivades i slutet av studien sågs leverskador i form av prolifererade gallgångar med infiltration av mononukleära celler och perilobulär fibros. I samma studie behandlades en annan grupp kaniner med steroiden metyltestosteron. Ingen av de kaninerna blev anorektiska eller förlorade vikt men obduktion visade förändringar även i deras leverar om än inte alls lika allvarliga. Deras leverar var signifikant mindre än kontrollernas leverar och hos 4 av totalt 11 kaniner kunde man se en måttlig hyperplasi av gallgångar (Tennant *et al.*, 1981).

Död

I studier där kaniner behandlats med glukokortikoider eller steroider är antalet dödsfall varierande, i vissa studier är mortaliteten så hög som 60% (Lorenzetti, 1970). Inte alla studier anger hur många kaniner som avlidit (Borgmann *et al.*, 1976). Dödsfall ses framför allt i studier där upprepad behandling sker (Tennant *et al.*, 1981; Borgmann *et al.*, 1976; Lorenzetti, 1970) medan enstaka höga doser inte verkar innebära förhöjd mortalitet (Jeklova *et al.*, 2008; Miyanishi *et al.*, 2005). Lorenzetti (1970) såg att kaninerna tappade vikt och muskelmassa innan de dog. Dödsfall sågs endast hos de kaniner som behandlats med betametason eller dexametason och inte hos de som behandlats med kortisol. De kaniner som behandlades med högre dos dog tidigare och i större omfattning än de som behandlades med en lägre dos (Lorenzetti, 1970).

Rasskillnader

En studie jämförde hur olika raser svarade på ett subkonjunktival injektion av betametason med långsamt upptag och såg stora skillnader i effekt beroende på kaninras. Syftet med försöket var att höja det intraokulära trycket. På alla kaniner som tillhörde två varianter av rasen New Zealand sågs önskat resultat medan endast hälften kaninerna av rasen bourgogne fick höjt intraokulärt tryck. På en bourgognekanin såg ingen höjning alls och två dog under studiens gång. Hos kaniner av en lokal korsningsras svarade fem kaniner med höjt intraokulärt tryck medan en kanin inte svarade alls (Bonomi *et al.*, 1978).

DISKUSSION

Immunosuppression

Det är sedan länge känt att glukokortikoider verkar kraftigt immunosupprimerande på kaniner. (Claman, 1975). Steroidkänsliga arters lymfocyter lyserar lätt av glukokortikoider (Claman *et al.*, 1971) och kaninen är en steroidkänslig art (Claman, 1975). Främst verkar leukocytopenin bero på omfördelning av leukocyter från blodet till andra organ, något litteraturen är tämligen överens om (Jeklova *et al.*, 2008). Vart i kroppen leukocyterna tar vägen är inte riktigt lika entydigt. Toft *et al.* (1992) såg att lymfocyter migrerade från benmärg och mjälte till annan lymfoid vävnad så som lymfknotor och peyerska plaque. I en annan studie sågs tvärt emot Toft *et al.* (1992) att lymfocyter ansamlades i just benmärg och och mjälte (Bloemena *et al.*, 1990).

Studierna skiljer sig något åt i utförande. En stor skillnad är när glukokortikoiderna och de märkta lymfocyterna injicerades. Bloemena *et al.* (1990) injicerade de märkta lymfocyterna 12 timmar in i en 24 timmars infusion av prednisolon medan Toft *et al.* (1992) injicerade de märkta lymfocyterna dagen innan kaninerna behandlades med kortisol. Med tanke på att kaninens lymfocyter normalt är i kaninen från början tror jag att Toft *et al.* (1992) kommer närmare verkligheten i det här fallet. Toft *et al.* (1992) behandlade dock med en mycket högre dos än Bloemena *et al.* (1990), något jag kan tänka mig ha betydelse för resultatet.

Tydligt är att vid längre tids behandling med steroider ses markant thymusatrofi, atrofi av peyerska plaque och varierande atrofi i mjälte (Borgmann *et al.*, 1976). Även det tyder på att immunförsvaret blir kraftigt negativt påverkat.

Konsekvenserna av immunosuppressionen är att kaninen blir känslig för nya infektioner men risken finns också att en latent infektion kan blossa upp och bli svårbehandlad. Encephalitozoonos är en sådan sjukdom som kan bäras latent utan kliniska symtom men om värden immunosupprimeras får parasiten fritt spelrum och kan orsaka svår sjukdom. I vissa fall med så kraftiga symtom att kaninen avlider (Horvarth *et al.*, 1999).

Samtidigt har glukokortikoider använts för att behandla just encephalitozoonos på kaniner för att minska inflammationen i hjärnan som uppstår när hjärncellerna lyserar (Feaga, 1997). Huruvida kaninen faktiskt blir bättre och får större chans att överleva är oklart. En artikel rapporterar att kaniner som behandlats med en hög dos prednisolon förbättrats (Feaga, 1997). Andra studier har inte lyckats visa varken större tillfrisknande eller överlevnad hos kaniner som behandlats med dexametason (Sieg *et al.*, 2012).

Något som skiljer dessa åt är vilket preparat som användes men framförallt dos och längd på behandlingsperioden skiljde sig avsevärt. Yamanaka *et al.* (1995) visade att effekten av glukokortikoider mot nystagmus och vestibulärt syndrom ökade med dosen och Feaga (1997) använde en engångsdos på 11 mg/kg prednisolon som i vissa fall upprepades efter 48 timmar vilket är långt över den rekommenderade dosen (Hernandez-Divers, 2003) och många gånger högre än den dexametasondos på 0,2 mg/kg varje dag i 10 dagar som inte kunde visas ha effekt (Sieg *et al.*, 2012). Kanske kan det betyda att om glukokortikoider ska ha effekt mot encephalitozoonos krävs höga engångsdoser snarare än låga doser som upprepas flera gånger. Det är dock svårt att dra några säkra slutsatser angående artikeln av Feaga (1997) då den är väldigt kort och inte innefattar någon kontrollerad studie. Det framgår varken om kaninerna behandlats med något annat samtidigt, hur eller om man mätt tillfrisknande; utan verkar bara beskriva personliga erfarenheter. Att använda så höga doser glukokortikoider, över 5 gånger högre än rekommenderad dos (Hernandez-Divers, 2003), skulle kunna ses som riskfyllt med tanke på risken för kraftiga biverkningar, till exempel immunosuppression, även inom terapeutiskt intervall. (Jeklova *et al.*, 2008).

Levertoxicitet

Glukokortikoidbehandling kan leda till dödliga leverskador (Borgmann *et al.*, 1976). De orsakar en frisättning av fria fettsyror, triglycerider och kolesterol till blodet (Miyaniishi *et al.*, 2005). Fett tas upp från blodet av levern som lätt fettomvandlas hos kaniner (Meredith & Rayment, 2000).

Allvarliga leverskador ses framför allt vid behandling med högre doser glukokortikoider även om det förekommer leverskador även vid behandling med lägre doser. (Borgmann *et al.*, 1976). Det saknas studier på om risken för leverskador blir mindre vid kortare behandling vilket gör det svårt att avgöra hur tidigt i behandlingen skador på levern kan inträffa men som senast inom 21 dagar. (Borgmann *et al.*, 1976).

Kaniner som avlidit i samband med etinylestradiolbehandling och vid obduktion haft leverlipidos blev i en studie anorektiska en tid innan de avled (Tennant *et al.*, 1981). Etinylestradiol är ett steroidhormon och släkt med glukokortikoiderna (Rang *et al.*, 2016). Anorexi även utan samtidig steroid- eller glukokortikoidbehandling leder till omfördelning av fett från fettvävnad till blod och till sist till levern med dödlig leverlipidos som följd (Meredith

& Rayment, 2000). Kaninerna som behandlades med etinylestradiol blev anorektiska innan de första blodproverna togs och det är därför oklart om levern var påverkad innan kaninerna slutade äta. Eftersom ingen av kontrollkaninerna som inte behandlades med etinylestradiol blev anorektiska eller hade leverskador var det troligen steroidbehandlingen som på något sätt inducerade anorexin. Leverpåverkan ser jag som en möjlig orsak till anorexin men tre av de självdöda kaninerna hade dessutom trichobezoarer med gastrit och ulcerationer i magsäcken vilket i sig eller i kombination med leverskador skulle kunna ha bidragit. (Tennant *et al.*, 1981). I andra studier där kaniner avlidit i samband med glukokortikoidbehandling har kaninerna först tappat vikt och muskelmassa. (Bonomi *et al.*, 1978; Lorenzetti, 1970) Orsaken till viktneigången framgår inte men en anledning jag kan tänka mig är minskat foderintag eller anorexi som med de etinylestradiolbehandlade kaninerna i studien av Tennant *et al.* (1981)

I studien av Tennant *et al.* (1981) behandlades en annan grupp kaniner med steroidhormonet metyltestosteron och de blev varken anorektiska eller visade andra symtom. Även de hade skador på levern vid obduktion om än inte lika omfattande. De hade inte heller lika fettomvandlade leverar som kaninerna som självdött i samband med etinylestradiolbehandling. Frågan är om det beror på att metyltestosteron inte ger upphov till leverlipidos eller om en bidragande faktor helt enkelt var att kaninerna aldrig blev anorektiska.

Eftersom etinylestradiol inte är en glukokortikoid kan jag inte anta att förloppet och symtomen ter sig exakt lika vid glukokortikoidbehandling men med tanke på att även kaniner som behandlats med glukokortikoider gått ned i vikt och avlidit (Bonomi *et al.*, 1978; Lorenzetti, 1970) kan jag inte låta bli att fråga mig om risken för allvarlig leverförfettning till viss del kan bero på nedsatt aptit och anorexi snarare än att endast vara beroende av steroidbehandlingen. Kanske skulle det gå att minska omfattningen av leverlipidosen om man kan få kaninen att fortsätta äta under behandlingen. Glukokortikoidernas levertoxicitet omfattar visserligen mer än leverlipidos (Borgmann *et al.*, 1976) men finns möjligheten att reducera en biverkning ser jag det som positivt. För att kunna dra säkrare slutsatser krävs mer forskning men eftersom glukokortikoiderna fortfarande ger andra allvarliga biverkningar är det tveksamt om det skulle vara etiskt försvarbart att utföra nya försök som kan orsaka lidande och död för försökskaninerna.

Skillnad mellan försökskaniner och sällskapskaniner

En aspekt att tänka på är att nästan alla refererade studier gjort försök på försökskaniner i laboratorieförhållanden. I de flesta studier har försökskaninerna hållits ensamma i standardburar (Pratt *et al.*, 1999; Tennant *et al.*, 1981; Bonomi *et al.*, 1978) och utfodrats med kommersiellt kaninfoder (Jeklova *et al.*, 2008; Miyanishi *et al.*, 2005; Pratt *et al.*, 1999; Tennant *et al.*, 1981; Bonomi *et al.*, 1978; Borgmann *et al.*, 1976; Lorenzetti, 1970). Det framgår inte i någon av nämnda studier om de fått någon form av motion eller fodrats med hö.

Sällskapskaniner å andra sidan, som ofta är de man vill behandla mot diverse sjukdomar, hålls på många olika sätt både utomhus och inomhus. Många bor i bur men de flesta kaniner får komma ut och röra på sig i någon form (Rooney *et al.*, 2014). Sällskapskaniner rekommenderas att främst utfodras med energi- och näringsfattigt hö som kompletteras med en mindre mängd pellets (Veterinären.nu, 2016). Även om många sällskapskaniner ändå får stora mängder

kraftfoder och sitter instängda i en liten bur större delen av livet så verkar fler sällskapskaniner ha en större chans till en god fysisk kondition utan överflödigt hull jämfört med försökskaniner. Till exempel tänker jag mig att detta kan ha betydelse för glukokortikoidernas leverpåverkan då överviktiga kaniner lättare drabbas av leverlipidos (Varga, 2014).

En annan aspekt är att en mycket vanlig ras på försökskaniner är New Zealand medan rasen på sällskapskaniner varierar mycket. New Zealand-kaniner visade sig i ett försök vara mindre känsliga för de negativa effekterna av glukokortikoider än kaniner av en annan ras, samtidigt som de gav ett jämnare resultat (Bonomi *et al.*, 1978). Studier som undersöker rasskillnader närmare kan behövas då Bonomi *et al.* (1978) endast jämförde 4 raser med 6 individer i varje grupp. Oavsett kan det vara bra att ha i åtanke att olika kaninraser kan svara olika på behandling när behandling med glukokortikoider övervägs.

Kan användning vara motiverad?

Trots sina många nackdelar kan glukokortikoiderna i vissa fall vara ett bra alternativ. För en kanin i dödlig chock har glukokortikoiderna visats kunna rädda liv (Parsonnet *et al.*, 1987). Då kan det vara motiverat att använda dem eftersom alternativet är döden. Andra användningsområden är inte lika självklara. Encephalitozoonos har visserligen behandlats med glukokortikoider med lyckat resultat (Feaga, 1997) men eftersom andra behandlingsalternativ finns och glukokortikoiderna inte alltid visat sig ha effekt (Sieg *et al.*, 2012) skulle jag inte i första hand rekommendera glukokortikoider som behandling mot encephalitozoonos.

Om målet är immunsuppression som vid autoimmuna tillstånd eller allergier (Varga 2014) är det viktigt att väga nyttan mot risken. Självklart bör det först undersökas om andra säkrare behandlingsalternativ finns. Är kaninens besvär så allvarliga att behandling är nödvändigt och glukokortikoider är det enda alternativet ser jag det som motiverat. Det är dock viktigt att noggrant övervaka kaninen under hela behandlingsperioden och vara uppmärksam på eventuella biverkningar.

Eftersom dödsfall är vanligare och kraftigare vid högre doser och främst inträffar under behandling med flera upprepade doser (Tennant *et al.*, 1981; Lorenzetti, 1970; Borgmann *et al.*, 1976) är det viktigt vid all glukokortikoidbehandling att anpassa behandlingen till lägsta möjliga dos med kortast möjliga behandlingsperiod.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Agria (2013-03-04). Hundar, katter och andra sällskapsdjur 2012.
<http://www.agria.se/globalassets/sv/pressrum/enkater-diagram-och-rapporter/se-press-scb-undersokning-hundar-katter-och-andra-sallskapsdjur-2012.pdf/> [2016-03-20]
- Bloemena, E., Weinreich, S. & Schellekens, P. T. A. (1990) The influence of prednisolone on the recirculation of peripheral blood lymphocytes in vivo. *Clinical and Experimental Immunology*, 80: 460-466.
- Bonomi, L., Perfetti, S., Noya, E., Bellucci, R. & Tomazzoli, L. (1978) Experimental corticosteroid ocular hypertension in the rabbit. *Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, 209: 73-82.
- Borgmann, A. R., Bogle, D., Robb, C. A. & McDonald, T. O. (1976) Comparative toxicity of two-dexamethasone derivatives following topical ocular instillation to rabbits II. Systemic histopathological changes. *Toxicology*, 6: 77-84.

- Claman, H. N. (1975) How corticosteroids work. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 55: 145-151.
- Claman, H. N. (1972) Corticosteroids and lymphoid cells. *The New England Journal of Medicine*, 287: 388-397.
- Claman, H. N. (1971) Corticosteroids and lymphoid cells in vitro. I. Hydrocortisone lysis of human, guinea pig, and mouse thymus cells. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 78: 499-507
- Duncombe, V. M., Bolin, T. D., Davis, A. E. & Kelly, J. D. (1977) *Nippostrongylus brasiliensis* infection in the rat: effect of iron and protein deficiency and dexamethasone on the efficacy of benzimidazole anthelmintics. *Gut*, 18: 892-896.
- Feaga, W. P. (1997) Wry neck in rabbits. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210: 480-480.
- Ferguson, D.C., Dirikolu, L. & Hoenig, M (2009) Glucocorticoids, Mineralocorticoids, and Adrenolytic Drugs. I: Riviere, J.E. & Papich, M.G. (red) *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. 9. uppl. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell
- Föreskrifter om ändring i Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 2013:42) om läkemedel och läkemedelsanvändning; (2015). Jönköping. (SJVFS 2015:32)
- Harcourt-Brown, F. M. & Holloway, H. K. R. (2003) Encephalitozoon cuniculi in pet rabbits. *Veterinary Record*, 152: 427-431.
- Hernandez-Divers, S.J. (2003) Rabbits. I: Carpenter, J.W. (red), *Exotic animal formulary* 3. uppl. St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders, 411-440.
- Horvarth, M., Leng, L., Stefkovic, M., Revajova, V. & Halanova, M. (1999) Lethal encephalitozoonosis in cyclophosphamide-treated rabbits. *Acta Veterinaria Hungarica*, 47: 85-93.
- Jeklova, E., Leva, L., Jaglic, Z. & Faldyna, M. (2008) Dexamethasone-induced immunosuppression: a rabbit model. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 122: 231-240.
- Kuenzel, F., Gruber, A., Tichy, A., Edelhofer, R., Nell, B., Hassan, J., Leschnik, M., Thalhammer, J. G. & Joachim, A. (2008) Clinical symptoms and diagnosis of encephalitozoonosis in pet rabbits. *Veterinary Parasitology*, 151: 115-124.
- Lorenzetti (1970) Effects of corticosteroids on ocular dynamics in rabbits. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 175: 763-772.
- Läkemedelsindustriföreningens Service AB, LIF, (2016). *Fass Vet. 2016*. Stockholm: Läkemedelsindustriföreningens Service AB, LIF.
- Meredith, A. & Rayment, L. (2000) Liver disease in rabbits. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 9: 146-152.
- Miyanishi, K., Yamamoto, T., Irisa, T., Motomura, G., Jingushi, S., Sueishi, K. & Iwamoto, Y. (2005) Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology*, 44: 332-336.
- Parsonnet, J., Gillis, Z. A., Richter, A. G. & Pier, G. B. (1987) A rabbit model of toxic shock syndrome that uses a constant, subcutaneous infusion of toxic shock syndrome toxin 1. *Infection and Immunity*, 55: 1070-1076.
- Pratt, L., Magness, R. R., Phernetton, T., Hendricks, S. K., Abbott, D. H. & Bird, I. M. (1999) Repeated use of betamethasone in rabbits: Effects of treatment variation on adrenal suppression, pulmonary maturation, and pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180: 995-1005.
- Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. (2016) *Rang & Dales Pharmacology*. 8. uppl. London: Churchill Livingstone

- Rooney, N. J., Blackwell, E. J., Mullan, S. M., Saunders, R., Baker, P. E., Hill, J. M., Sealey, C. E., Turner, M. J. & Held, S. D. E. (2014) The current state of welfare, housing and husbandry of the English pet rabbit population. *BMC research notes*, 7: 942-942.
- Sieg, J., Hein, J., Jass, A., Sauter-Louis, C., Hartmann, K. & Fischer, A. (2012) Clinical evaluation of therapeutic success in rabbits with suspected encephalitozoonosis. *Veterinary Parasitology*, 187: 328-332.
- Suter, C., Muller-Doblies, U. U., Hatt, J. M. & Deplazes, P. (2001) Prevention and treatment of Encephalitozoon cuniculi infection in rabbits with fenbendazole. *Veterinary Record*, 148: 478-480.
- Tennant, B. C., Balazs, T., Baldwin, B. H., Hornbuckle, W. E., Castleman, W. L., Boelsterli, U. & Kallfelz, F. A. (1981) Assessment of hepatic function in rabbits with steroid-induced cholestatic liver injury. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*, 1: 329-333.
- Toft, P., Tonnesen, E., Svendsen, P. & Rasmussen, J. W. (1992) Redistribution of lymphocytes after cortisol administration. *Apmis*, 100: 154-158.
- Varga, M. (2014). *Textbook of Rabbit Medicine*. 2. uppl. Edinburgh: Butterworth-Heinemann
- Veterinären.nu. Skötselråd Kanin. <http://www.veterinaren.nu/kanin/bra-att-veta/skotsel/skotselrad-kanin> [2016-03-22]
- Yamanaka, T., Sasa, M., Amano, T., Miyahara, H. & Matsunaga, T. (1995) Role of glucocorticoid in vestibular compensation in relation to activation of vestibular nucleus neurons. *Acta Oto-Laryngologica*, 519: 168-172.